

· 综述 ·

小续命汤的物质基础、药理作用及临床应用研究进展

陈茜睿, 胡亚, 杨志宏*

(中国医学科学院药用植物研究所, 北京 100193)

[摘要] 系统地梳理和综述关于小续命汤的物质基础、药理作用及临床应用的相关研究,为此方面的深入研究工作提供参考。查阅近年来国内外文献,对资料进行分析整理和汇总。小续命汤方含有12味中药,组方相对复杂,在唐宋时期曾为治风之首剂,被古时医家尊为治疗中风的要剂,但宋朝以后小续命汤治疗卒中的地位不断下降,多被搁置不用。近年来发现小续命汤重新进入了医家和研究者的视线,且以“小续命汤有效成分组”作为物质基础进行该复方的药理、药代研究有了更深入的进展,表现为小续命汤能够恢复线粒体的氧化磷酸化水平、肿胀度及其损伤引发的凋亡程度,同时降低缺血性脑中风大鼠血清中一氧化氮合酶活性及一氧化氮含量。而小续命汤的药代动力学研究尚处于初步阶段,主要以单一成分的药动学研究为主,且在该领域的发展依赖于复方物质基础研究的高度。小续命汤不仅对中风及中风后遗症有明显的治疗作用,对于类风湿性关节炎、糖尿病等其他疾病也有一定疗效。因此,通过筛选、分析小续命汤物质成分基础,探讨其在体内的复杂变化及药理效应、临床应用具有重要意义,可更深入、更全面地认识小续命汤,为其他中药复方的现代化研究工作提供参考。

[关键词] 小续命汤;有效成分组;脑卒中;物质基础;药理作用;临床应用

[中图分类号] R285;R284;R24;R289.3 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2017)09-0214-07

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2017090214

[网络出版地址] <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20170208.1408.016.html>

[网络出版时间] 2017-02-08 14:08

Research Progress in Material Basis, Pharmacological Effect and Clinical Application of Xiao Xumingtang

CHEN Xi-rui, HU Ya, YANG Zhi-hong*

(Institute of Medicinal Plant Development, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100193, China)

[Abstract] Xiao Xumingtang has been a traditional Chinese prescription for treating stroke since Tang and Song dynasty. However, it was silence for hundred of years due to some reasons. Now in recent years, it has been gradually regain. The chemical composition of Xiao Xumingtang is complex, and studies on its effective substance basis and pharmacological mechanism of anti-stroke are still in the preliminary stage of development. It is highly necessary to study and explore how to monitor the complex changes, confirm the action target and the biological effect of each component on the basis of screening and analysis of the effective components in Xiao Xumingtang. This article reviews and summarizes the research progress in material basis, pharmacological research and clinical application of Xiao Xumingtang in recent years, and provides references for the modernization prescription studies of Xiaoxuming Tang.

[Key words] Xiao Xumingtang; effective component group; stroke; material basis; pharmacological effect; clinical application

[收稿日期] 20161208(021)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81273654,81473579,81102879);国家“重大新药创制”科技重大专项(2013ZX09103002-022)

[第一作者] 陈茜睿,在读硕士,从事药代动力学方向研究,E-mail:chenxr1016@foxmail.com

[通讯作者] *杨志宏,副研究员,硕士生导师,从事药物代谢动力学及中药复方配伍机制研究,Tel:010-57833219,E-mail:zhyang@implad.ac.cn

小续命汤最早记载见于汉魏两晋时期著名医家陈延之的《小品方》^[1], 后由唐代医家孙思邈收入《备急千金要方》, 曰: “治卒中风欲死, 身体缓急, 口目不正, 舌强不能语, 奄奄惚惚, 诸风服之皆验”, 因此称之为有“续命”奇效。该方由防风、附子、生姜、杏仁、麻黄、人参、桂枝、芍药、川芎、防己、黄芩、甘草共 12 味中药组成, 治疗中风效果显著, 被《外台秘要》尊称为“诸汤之最要”, 后又被《医方集解》和《汤头歌诀》等多种药学古籍录入。该方具有温经通阳、扶正驱风的功能, 唐代以后常用于治疗正气虚弱和风寒初中经络所致半身不遂、口眼歪斜、语音失利、筋脉拘急、头痛颈强等病证^[2]。

纵观小续命汤应用的历史沿革, 自魏晋南北朝至唐宋以前, 小续命汤以扶正祛风功用为主, 治疗外邪中风疗效颇好, 被当时众医奉为治风剂之首。但宋以后, 受“非风说”、“内风说”影响, 小续命汤治疗卒中的地位不断下降, 多被搁置不用。明朝时期虽仍有古书记载但已非开篇之首, 至清朝更是被认为“十不救一”, 然而随着医者对小续命汤的重新关注, 如在《医学正传》认为小续命汤蕴含中风急症宜“标本兼治”的思想, 并有医者将小续命汤重新启用作为中风良药, 小续命汤重新进入了医家和研究者的视线。总而言之, 小续命汤治疗中风的地位经历了“升-降-浮”的曲折阶段。时至今日, 结合一些医家学者的临床经验积累及科研人员的药理研究成果, 研究人员对小续命汤有了重新的认识, 其治疗中风的药理作用机制逐步清晰, 主要包括恢复线粒体的氧化磷酸化水平、肿胀度及损伤引发的凋亡程度, 降低缺血性脑中风大鼠血清中一氧化氮合酶(NOS)活性及 NO 含量, 以及改善神经功能障碍、减少脑梗死体积、抑制神经元凋亡等方面; 其药效物质基础也以围绕“小续命汤有效成分组”这一思想在进一步探索中。由于小续命汤具有良好的药理活性和临床应用基础, 其仍将是今后研究的持续热点之一。笔者旨在就该复方的物质基础、药理作用、药代动力学及临床应用方面的研究报道进行整理与归纳, 在小续命汤重新获得关注和青睐的同时, 提供系统的文献资料参考。

1 物质基础研究

李忠红等^[3-4]研究了小续命汤中醇溶性和石油醚提取物中的化学成分。应用色谱联用质谱或气相色谱对醇提物、水提物及石油醚提取物分别进行了结构分析鉴定, 证明水提物中主要为多糖类物质, 尚未发现明显的活性成分。而从乙醇提取物中鉴定出

了 16 个醇溶性成分, 分别为麻黄碱, 苦杏仁苷, *N*-甲基麻黄碱, 芍药苷, 甘草苷, 轮环藤酚碱, 升麻苷, 升麻素, 异芒柄花苷, 甘草素, 5-*O*-甲基维斯阿米醇苷, 防己诺林碱, 5-*O*-甲基维斯阿米醇, 粉防己碱, 亥茅酚苷, 汉黄芩素; 从石油醚提取物中分离鉴定出包括桂皮醛, 棕榈酸乙酯, 香豆素, 5, 7, 8-三甲基-二氢香豆素, 苯甲氧基乙酸烯丙酯, 正十六烷酸, 镰叶芹醇, 油酸, 亚油酸和 9-十八炔酸等化合物。并且通过结合各成分生物活性结果、抗脑缺血、抗老年痴呆作用, 确定小续命汤石油醚提取物中有效成分约占已知成分总数的 57%^[5]。

为准确认识中药方剂药理作用的物质基础, 杜冠华^[6]在中药复方研究经验和现代技术基础上, 提出了中药复方“有效成分组”的概念, 即中药复方中与该复方临床治疗目的密切相关的所有药理活性成分的有机组合, 在理论上更好地阐明中药复方发挥临床疗效的物质基础和作用模式。在该理论指导下, 采取全面筛选、整合分析的方法研究小续命汤的有效成分组。王月华等^[7]报道了有效成分组的初步筛选结果, 通过分步提取获得小续命汤的石油醚提取物、乙醇提取物及水提取物, 采用现代分离技术结合高通量筛选, 考察以上提取物中共 240 个小续命汤组对抗氧化、抗过氧化氢损伤、抗谷氨酸损伤活性及神经细胞内钙离子的影响, 综合分析筛选结果, 最终获得了小续命汤抗脑缺血有效成分组。

为了对小续命汤抗脑缺血有效成分组进一步定义, 王月华等^[8]通过化学分析和药理活性分析相结合的方法, 综合分析多靶点活性, 发现 40% 乙醇洗脱物和中间层的活性最强, 并将其按比例混合为小续命汤抗脑缺血有效成分组。张桥等^[9]从小续命汤有效成分组中首次分离出了正二十八烷酸、正十六烷醇、黄芩素、黄芩苷、甘露醇、粉防己碱、苦杏仁苷、芍药苷、汉黄芩素、防己诺林碱、千层纸素 A 和汉黄芩苷等化合物。WANG 等^[10-11]则运用高效液相-质谱联用技术(HPLC-FTICR-MS 和 HPLC-LTQ-MS)对小续命汤有效成分组和总提取物进行了化学成分分析, 共鉴定出了 14 个主要成分, 包括芍药苷、升麻苷、升麻素、黄芩苷、甘草素、千层纸素 A 苷、汉黄芩苷、黄芩素、甘草酸、甘草次酸、汉黄芩素、白杨素、千层纸素 A 和 5-*O*-甲基维斯阿米醇苷。WANG 等^[12]采用高分辨液质联用(HPLC-HRMS)结合质谱树状图相似度过滤技术(MTSF)技术快速发现和确定了小续命汤有效成分组中 68 个化合物, 其中 14 个为已知化合物, 50 个相关的未知化合物, 4

个由人工筛选的不相关化合物。

目前,对于小续命汤有效成分组定量分析的报道尚且不多。肖尧^[13]对小续命汤有效成分组及总提取物中 11 种化合物进行定量分析和含量对比,11 种成分在有效成分组中均得到富集,且总质量分数约 11.6%。王亦琳^[14]测定出该有效成分组中甘草素、千层纸素 A 苷和汉黄芩苷的质量分数分别为 0.42%、0.50% 和 0.75%;丁春光^[15]应用 HPLC 测得 5-O-甲基维斯阿米醇苷、升麻苷及升麻素在有效成分组中的质量分数分别为 0.439%、1.245% 及 0.424%。

随着复方中引入有效成分组的概念,其有助于全面认识中药理论和中药复方的治疗模式。笔者认为小续命汤有效成分组概念的引入,将复杂的中药成分与可检测到的药理活性紧密连接,使中药复方变得量化、细化、具体化。这对研究小续命汤的物质基础以及在物质基础上的药理学作用变得更有意义,通过物质基础的研究,进而深入到主要化合物的信号通路及靶点机制作用,能够充分阐述中药的作用方式和机制。同时,有效成分组的提出可在物质基础上提高中药制剂质量标准和质量控制水平,有针对性地进行基础物质的质量控制。

2 药理活性研究

2.1 抗缺血性脑损伤的作用 王月华等^[16-17]在观察小续命汤有效成分组对慢性缺血大鼠脑线粒体的作用中发现,大鼠脑组织慢性缺血后,脑线粒体结构和功能均出现明显损伤,表现为线粒体的氧化磷酸化水平降低、膜电位下降、肿胀度及其损伤引发的凋亡程度均增加,给予小续命汤有效成分组低、中、高剂量(0.05, 0.15, 0.5 g·kg⁻¹)后均可显著减轻该损伤程度;同时,随着给药时间的延长,与模型组相比,小续命汤有效成分组能够有效降低脑缺血大鼠神经功能缺损评分,并能明显降低术后 5 d 和 14 d 缺血大鼠脑组织梗死体积比例^[18]。

小续命汤能降低缺血性脑中风模型大鼠血清中 NOS 活性及 NO 含量,减轻 NO 的神经毒性作用;提高超氧化物歧化酶(SOD)和谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)的活性,降低丙二醛(MDA)含量,抑制机体脂质过氧化物的产生,从而减轻缺血性脑损伤^[19-20]。兰瑞等^[21-22]探讨了该复方对急性脑缺血再灌注线粒体的保护机制,结果显示小续命汤(给药剂量 60 g·kg⁻¹)通过激活线粒体 p53 通路,明显减少线粒体 p53 蛋白表达水平及其线粒体转位,上调与 B 淋巴细胞瘤-2(Bcl-2)同源的水溶性相关蛋

白(BaX)和 Bcl-2 蛋白表达,抑制胞浆中 Caspase-3 和 Caspase-9 的活化,显著改善脑缺血再灌注后的线粒体形态异常,保护线粒体的完整性。ZHU 等^[23]研究发现小续命汤可增加短暂性脑缺血大鼠脑内海马 CA1 区存活神经元密度,并表现出剂量依赖性的诱导方式。同时,上调 Caspase-3 和 Bcl-2 的表达,抑制细胞凋亡,改善因缺血而导致的空间认知能力不足。并有研究发现小续命汤抑制基质金属蛋白酶-2,基质金属蛋白酶-9 和血管内皮生长因子,减少脑梗死面积^[24]。着眼单味药的功能,黄芩素通过上调 Bcl-2 家族成员,增加线粒体膜电位水平,减少细胞色素 C 的释放,实现保护线粒体功能的作用^[25];粉防己碱能显著减轻小鼠脑组织的缺血性再灌注损伤,机制与降低内质网应激反应及其介导的细胞凋亡有关^[26];甘草酸通过下调核转录因子- κ B(NF- κ B)信号转导通路的表达,抑制局部缺血脑组织的炎症反应,减轻小鼠脑缺血再灌注损伤^[27]。

总之,近年来的研究报道均证明小续命汤在脑缺血疾病中发挥着重要的保护作用,具体表现在改善神经功能障碍、减少脑梗死体积、抑制神经元凋亡等方面。与其他治疗脑缺血药物不同之处在于,小续命汤对急性和慢性脑缺血均有保护和治疗作用^[16,21-22],并且在减轻线粒体损伤和保护神经元方面,小续命汤均能起到治疗效果,这使得该复方作为抗脑缺血药物有更加稳定的调节作用和使用范围。小续命汤抗脑缺血药理作用显著,但其具体的效应机制尚不完全清楚,有待于深入研究确定。

2.2 对阿尔茨海默病的作用研究 阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)患者脑组织中 β -淀粉样蛋白(β -amyloid, A β)异常沉积是其特征性病理变化之一。 β -分泌酶参与 A β 的生成,其活性与 A β 生成直接相关。王月华等^[28]研究发现小续命汤有效成分组能抑制 β -分泌酶活性,并对 A β_{25-35} 、L-谷氨酸和过氧化氢的损伤有一定的保护作用,表明小续命汤可以通过多成分、多靶点发挥抗 AD 作用。从单一化合物考虑, MU 等^[29]在黄芩素体内外试验中发现,黄芩素抑制黑质上星形胶质细胞的生成,并能增加多巴胺能神经元的数量,其机制主要与抗凋亡、促分化和抗炎作用有关,结果表明黄芩素对于 AD 的治疗和预防是理想的候选化合物,同时其对谷氨酸引起的神经元损伤具有保护作用^[30]。芍药苷可能通过同时激活腺苷 A1 受体和抑制腺苷 A2a 受体来达到抑制胶质细胞激活、保护神经元免受损伤的作用^[31];千层纸素 A 具有促神经元发生作用^[32]。小

续命汤对 AD 的作用体现了中医辨证施治异病同治的常见方法。由于 AD 发病机制复杂,目前尚缺乏特异性治疗药物,而针对这一复杂性疾病,中药多层次、多靶点治疗的特点显然比单靶点治疗更具有优势。

2.3 降血脂作用 早在 20 世纪 90 年代末,有报道证实小续命汤能降低甘油三酯(TG),总胆固醇(TC),低密度脂蛋白(LDL-C)和载脂蛋白-B₁₀₀(Apo-B₁₀₀)水平,提高高密度脂蛋白(HDL-C),Apo-A₁及 Apo-A/B 比值,具有明显的降脂和抗动脉粥样硬化的作用^[33-34]。低密度脂蛋白受体(LDLR)是一种细胞表面蛋白,其活性及调控对于高脂血症的发生和动脉粥样硬化的形成均发挥着至关重要的作用。调脂续命饮由小续命汤精制而成,其能降低小鼠、大鼠和鹌鹑血中的 TC,显著降低大鼠和鹌鹑的 TG 水平^[35];同时证实了调脂续命饮促进高脂血症大鼠肝组织中的 LDLR 基因表达,但具体机制不明,有待深入研究。

2.4 其他作用 王月华等^[36]建立大鼠衰老模型,观察小续命汤有效成分组对衰老大鼠的影响,发现小续命汤有效成分组可改善 D-半乳糖引起的衰老效应,其作用机制可能与抗氧化有关。同时,小续命汤有效成分组能够改善缺血大鼠学习记忆与认知能力^[37]。

3 药代动力学研究

WANG 等^[11]研究升麻素、升麻苷和 5-O-甲基维斯阿米醇苷在小续命汤有效成分组和总提取物的药代动力学,结果表明相较口服总提取物,口服有效成分组后 5-O-甲基维斯阿米醇苷达峰时间(T_{max})更长,药时曲线下面积(AUC)和平均滞留时间(MRT)无显著性差异;升麻素 T_{max} 缩短,药峰浓度(C_{max})和 AUC 明显更高,说明总提物中存在促进 5-O-甲基维斯阿米醇苷吸收的其他成分,而升麻素在有效成分组中更容易、更快被吸收。王亦琳^[14,38]灌胃大鼠质量浓度 200 g·L⁻¹小续命汤有效成分组药液(相当于甘草素、千层纸素 A 苷和汉黄芩苷的质量浓度分别为 0.84, 1.00, 1.50 g·L⁻¹),研究以上 3 种成分的血浆药代动力学特征。结果发现大鼠灌胃小续命汤有效成分组后,3 种成分的药时曲线均在 5 min 和 16 h 出现双峰或多峰现象。结合药动学参数和前期实验结果,推测这 3 种成分在体内极有可能发生肝肠循环或苷与苷元之间的生物转化。DU 等^[39]则进行了小续命汤有效成分组中汉黄芩素和千层纸素 A 的血浆药代动力学特征研究,结果发现 2 种成分的药

时曲线均出现多峰现象,推测此现象可能由肝肠循环和/或代谢转化诱导产生。

WANG 等^[11]研究了小续命汤有效成分组中麻黄碱,伪麻黄碱,升麻素,升麻苷,5-O-甲基维斯阿米醇苷,5-O-甲基维斯阿米醇,黄芩苷,黄芩素,千层纸素 A,汉黄芩素,千层纸素 A 苷,汉黄芩苷,白杨素,甘草苷,异甘草苷,甘草素,甘草酸,甘草次酸,阿魏酸,肉桂酸,芍药苷共 21 种成分的血浆及脑内药代动力学特征。结果表明黄酮类成分(包括黄芩苷、千层纸素 A 苷及汉黄芩苷)在血浆内含量较高,而色原酮类成分如升麻素、升麻苷和 5-O-甲基维斯阿米醇则主要穿透血脑屏障进入大脑,同时发现生物碱类成分具有较高的血脑屏障通透性。随后进一步研究发现小续命汤有效成分组对脑缺血再灌注模型大鼠的脑保护作用可能是通过作用于不同受体和信号转导通路产生的协同作用而发挥疗效的。

为了研究小续命汤的代谢和排泄过程,WU 等^[40]使用高分辨质谱对其进行分析,结果证实在大鼠体内存在 247 种与小续命汤结构相关的化合物,其中 134 种为代谢产物。在这些原型化合物中,65 种物质被全部或部分被吸收,13 种原型物和 34 种代谢产物在体循环中被发现。小续命汤有效成分组的主要清除途径是通过肝脏和肾脏,通过葡萄糖醛酸化、异构化和去糖基化后在胆汁和尿排泄。小续命汤的药代动力学研究主要集中在有效成分组的思想指导下,完成总体成分和单一成分的比较,探讨了多成分代谢的特点,证明了有效成分在体内的过程,奠定了复方代谢研究的基础。总之,小续命汤的体内药代动力学特征研究尚处于起步阶段,且在该领域的发展依赖于该复方物质作用基础研究的高度。小续命汤复方的研究应以建立在证候动物模型基础之上的多指标化学成分药动学研究为重点。

4 临床应用

小续命汤治疗中风疗效确切^[41],近现代临床医生用该复方加减治疗中风及中风后遗症等疾病多有获效,并随着对该复方药理研究的不断深入,一些新的适应症被开发出来,使得这个经典中药复方的现代开发具有重要意义。

4.1 治疗中风及中风后遗症 小续命汤在治疗中风具有重要地位^[42]。FU 等^[43]在评估小续命汤对于急性缺血性脑卒中的疗效和安全性研究中指出,小续命汤能改善神经功能缺损,与西方传统医学相比,具有良好的耐受性。李振瑞等^[44]应用小续命汤加减治疗无高血压病史的中风偏枯 28 例,总有效率

92.8%。偏瘫是最常见的中风后遗症,胡明亮^[45]用小续命汤加减治疗中风偏瘫 45 例,治疗组在对照组常规西药治疗的基础上用小续命汤加减服用,结果显示出血性及缺血性卒中的总有效率分别为 90.4% 和 87.5%。赵红宁^[46]对 60 例风痰上扰型脑梗死患者以小续命汤加减进行治疗,对照组按脑梗死常规治疗,两组连续治疗 14 d 后,治疗组总有效率 85%,对照组总有效率 65.5%,疗效显著($P < 0.05$)。还有许多医家采用基础疗法如针灸或西医常规治疗联合小续命汤加减治疗中风或中风后遗症,临床疗效显著^[47-48]。同时,与西药相结合,小续命汤联合双嘧达莫治疗缺血性脑卒中可明显缩短疗程,无不良作用^[49]。

4.2 治疗类风湿性关节炎 雷明星等^[50]运用小续命汤加减治疗类风湿性关节炎患者 46 例,对照组患者给予甲氨蝶呤治疗,总有效率 77.27%;治疗组患者口服小续命汤加减,总有效率 91.67%,治疗组疗效明显高于对照组。邓伟等^[51]在此基础上配合手法推拿治疗类风湿性关节炎 39 例,总有效率 92.3%,效果显著。可见小续命汤加减口服联合关节功能性锻炼可延缓关节病变,降低致残率。

4.3 治疗糖尿病周围神经病变 糖尿病周围神经病变(DPN)是糖尿病主要并发症之一,约 60% ~ 90% 的患者有不同程度的神经病变^[52]。黄荣春等^[53]采用小续命汤加减治疗患者 38 例,总有效率 84.21%。研究结果表明在降糖治疗的基础上,加服小续命汤加减可改善 DPN 的临床症状,提高神经传导速度;且与口服西药弥可保的对照组相比,其临床疗效甚佳、安全性好,为治疗 DPN 的有效方法之一。刘臻华等^[54]则进一步联合硫辛酸治疗 DPN 患者 28 例,并设硫辛酸联合甲钴胺治疗的对照组 29 例。疗效对比结果显示硫辛酸联合续命汤能够有效缓解 DPN 的临床症状,改善患者震动感觉敏感性,且相较对照组更具有优越性。

4.4 其他 小续命汤临床应用广泛,包括在鼻炎^[55]、颈椎病^[56]、面神经麻痹以及配合针刺治疗面神经炎^[57-58]、慢性腰痛^[59]、顽固性高血压^[60]等疾病的治疗中均有应用。

5 小结与展望

古方以“续命”命名者甚多,多意取其能延续性命、言其神效也,例如小续命汤、大续命汤、加减续命汤、独活续命汤、蛇蝎续命汤等^[61]。自魏晋以来,小续命汤有着千百年的历史,在宋朝以后,因种种原因,导致其沉寂上百年之久^[62-63]。除中风及中风后

遗症外,小续命汤对类风湿性关节炎和 DPN 皆有效用。随着近年来对小续命汤物质基础、药理作用的研究发现,基于复杂的复方配伍,能够提取分离出效强相似的小续命汤有效成分组,该有效成分组不仅能减轻 NO 的神经毒性,提高 SOD 和 GSH-Px 活性,还能调节免疫力系统和机体代谢。说明小续命汤作为抗脑缺血的中药复方仍有着相当重要的地位。同时,这类分析和研究方式的提出不仅对于小续命汤这一中药复方的研究有着重要的贡献,对其他中药复方的现代化研究也有一定的参考意义。这使复杂的中药复方在一定程度上变得组分化、靶点化、途径化。然而小续命汤的体内药代动力学尚处于起步阶段,在今后的研究中应把整体药效强度和基础物质的药物代谢相结合,以便于阐述中药药效-药代之间的关系,加强配伍机制的研究,进而更深刻地揭示小续命汤脑保护作用的实质,为该复方的临床有效应用及治疗方案合理制定提供科学数据支持。

[参考文献]

- [1] 陈延之. 小品方[M]. 高文铸,辑校. 北京:中国中医药出版社,1995:60.
- [2] 孙思邈. 备急千金要方[M]. 北京:华夏出版社,1955:139-140.
- [3] 李忠红,倪坤仪,杜冠华. 高效液相色谱-质谱法鉴定中药复方小续命汤有效成分组中醇溶性成分[J]. 分析化学,2007,37(2):233-239.
- [4] 李忠红,倪坤仪,胡浩彬,等. GC 法分析复方小续命汤石油醚提取物的成分[J]. 中国药科大学学报,2006,37(2):185-187.
- [5] 李忠红,倪坤仪,廖学威,等. GC 和 GC-MS 法对小续命汤石油醚总提取物成分及有效成分的快速鉴定[J]. 药物分析杂志,2006,26(5):577-584.
- [6] 杜冠华. 中药复方有效成分组学研究[J]. 中成药,2002,24(11):878-880.
- [7] 王月华,张海霞,李奇,等. 小续命汤有效成分组的高通量筛选研究[J]. 中西医结合学报,2006,4(1):64-67.
- [8] 王月华,秦海林,贺晓丽,等. 中药复方小续命汤组方活性评价及抗脑缺血有效成分组制备[J]. 中国中药杂志,2011,36(15):2140-2144.
- [9] 张桥,沈娟,赵祎武,等. 小续命汤有效成分组化学成分研究[J]. 世界科学技术-中医药现代化,2015,17(3):583-586.
- [10] WANG Y L, DING C G, DU K H, et al. Identification of active compounds and their metabolites by high-performance liquid chromatography/electrospray ionization Fourier transform ion cyclotron resonance mass spectrometry from Xiao-xu-ming decoction (XXMD)

- [J]. *Rapid Commun Mass Spectrom*, 2009, 23 (17): 2724-2732.
- [11] WANG C H, JIA Z X, WANG Z, et al. Pharmacokinetics of 21 active components in focal cerebral ischemic rats after oral administration of the active fraction of Xiao-Xu-Ming decoction [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2016, doi:10.1016/j.jpba.2016.01.052.
- [12] WANG C H, WU C S, QIN H L, et al. Rapid discovery and identification of 68 compounds in the active fraction from Xiao-Xu-Ming decoction (XXMD) by HPLC-HRMS and MTSF technique [J]. *Chinese Chem Lett*, 2014, 25(12):1648-1652.
- [13] 肖尧. 速效心痛方的血浆药代动力学研究及小续命汤有效成分的分析研究[D]. 北京:北京协和医学院, 2008.
- [14] 王亦琳. 中药复方小续命汤有效成分组在大鼠体内代谢研究[D]. 北京:北京协和医学院, 2010.
- [15] 丁春光. 川芎及小续命汤有效成分在大鼠体内的代谢研究[D]. 北京:北京协和医学院, 2008.
- [16] 王月华, 贺晓丽, 李晓秀, 等. 小续命汤有效成分组对慢性脑缺血大鼠脑线粒体的保护作用[J]. *中西医结合学报*, 2012, 10(5):569-576.
- [17] WANG Y H, HE X L, YANG H G, et al. Effects of the active components of Chinese herbal medicine Xiaoxuming Decoction on memory behavior and brain injury in rats with chronic cerebral ischemia[J]. *Chin J Integr Med*, 2012, 10(1):91-99.
- [18] 路畅, 杜肖, 贺晓丽, 等. 小续命汤有效成分组对局灶性脑缺血/再灌注大鼠恢复早期的神经保护作用研究[J]. *中国药理学通报*, 2016, 32(7):938-944.
- [19] 王晋平. 小续命汤抗缺血性中风自由基脑损伤作用的实验研究[D]. 南宁:广西中医药大学, 2009.
- [20] 王月华, 贺晓丽, 杨海光, 等. 小续命汤有效成分组对局灶性脑缺血大鼠的作用[J]. *中国药学杂志*, 2012, 47(3):194-198.
- [21] 兰瑞. 小续命汤对急性脑缺血再灌注损伤的神经保护作用及机制研究[D]. 上海:复旦大学, 2014.
- [22] LAN R, ZHANG Y, XIANG J, et al. Xiao-Xu-Ming decoction preserves mitochondrial integrity and reduces apoptosis after focal cerebral ischemia and reperfusion via the mitochondrial p53 pathway [J]. *J Ethnopharmacol*, 2014, 151(1):307-316.
- [23] ZHU X H, LI S J, HU H H, et al. Neuroprotective effects of Xiao-Xu-Ming decoction against ischemic neuronal injury *in vivo* and *in vitro* [J]. *J Ethnopharmacol*, 2010, 127(1):38-46.
- [24] LAN R, XIANG J, WANG G H, et al. Xiao-Xu-Ming decoction protects against blood-brain barrier disruption and neurological injury induced by cerebral ischemia and reperfusion in rats [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2013, doi:10.1155/2013/629782.
- [25] ZHANG S, YE J, DONG G. Neuroprotective effect of baicalein on hydrogen peroxide-mediated oxidative stress and mitochondrial dysfunction in PC12 cells [J]. *J Mol Neurosci*, 2010, 40(3):311-320.
- [26] 梁琦, 闫润红, 王永辉, 等. 粉防己与其主要组分粉防己碱效、毒作用及关系初探[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2015, 21(7):163-166.
- [27] 侯绍章. 甘草酸二铵对小鼠脑缺血再灌注损伤的保护作用及机制研究[D]. 南京:南京中医药大学, 2012.
- [28] 王月华, 杜冠华. 复方小续命汤抗AD有效成分组研究[J]. *中成药*, 2005, 27(9):993-996.
- [29] MU X, HE G, CHENG Y, et al. Baicalein exerts neuroprotective effects in 6-hydroxydopamine-induced experimental parkinsonism *in vivo* and *in vitro* [J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2009, 92(4):642-648.
- [30] Lee H H, YANG L L, WANG C C, et al. Differential effects of natural polyphenols on neuronal survival in primary cultured central neurons against glutamate- and glucose deprivation-induced neuronal death [J]. *Brain Res*, 2003, 986(1/2):103-113.
- [31] 闫蓉. JD-30 主要成分芍药苷和芍药内酯苷的神经保护作用及机制研究[D]. 广州:广州中医药大学, 2014.
- [32] Lee S, Kim D H, Lee D H, et al. Oroxylin A, a flavonoid, stimulates adult neurogenesis in the hippocampal dentate gyrus region of mice [J]. *Neurochem Res*, 2010, 35(11):1725-1732.
- [33] 关建红, 王世民. 小续命汤降脂作用初探[J]. *山西医药杂志*, 1996, 25(4):289-290.
- [34] 关建红, 王世民, 杨文珍. 小续命汤对大鼠高血脂症的影响[J]. *中药药理与临床*, 1996, 12(3):13-14.
- [35] 武伟. 中药调脂续命饮降脂作用及其对肝脏 LDLR 基因表达的影响[D]. 太原:山西医科大学, 2003.
- [36] 王月华, 杜冠华. 复方小续命汤有效成分组对试验性衰老大鼠的作用[J]. *中成药*, 2006, 28(1):67-71.
- [37] 王月华, 贺晓丽, 杨海光, 等. 小续命汤有效成分对慢性脑缺血大鼠学习记忆能力及病理损伤的影响[J]. *中西医结合学报*, 2012, 10(1):91-99.
- [38] WANG Y L, DING C G, WU C, et al. HPLC-MS and HPLC-MS/MS analysis of seven active constituents of Xiao-Xu-Ming decoction and application to a pharmacokinetic study after oral administration to rat [J]. *APSB*, 2012, 2(2):188-197.
- [39] DU K, WU C, DING C, et al. Simultaneous LC-MS

- analysis and of Wogonin and Oroxylin A in rat plasma, and pharmacokinetic studies after administration of the active fraction from Xiao-Xu-Ming decoction [J]. Chromatographia, 2009, 69(11/12): 1259-1266.
- [40] WU C, ZHANG H, WANG C, et al. An integrated approach for studying exposure, metabolism, and disposition of multiple component herbal medicines using high-resolution mass spectrometry and multiple data processing tools[J]. Drug Metab Dispos, 2016, 44(6): 800-808.
- [41] 刘燕凤,孙燕,王骏,等.小续命汤临床研究进展[J].吉林中医药,2016,36(6):646-648.
- [42] 符茂东,蔡定芳.小续命汤治疗急性中风研究进展[J].山东中医杂志,2016,35(5):476-478.
- [43] FU D L, LU L, ZHU W Z, et al. Xiaoxuming decoction for acute ischemic stroke: A systematic review and meta-analysis[J]. J Ethnopharmacol, 2013, 148(1): 1-13.
- [44] 李振瑞,李影.小续命汤治疗中风28例[J].河南中医,2013,33(6):890.
- [45] 胡明亮.小续命汤加减治疗中风偏瘫45例临床观察[J].云南中医中药杂志,2010,31(2):34-35.
- [46] 赵红宁.小续命汤加减治疗风痰上扰型脑梗死60例[J].中医临床研究,2014,2(3):93-94.
- [47] 田健.小续命汤加减治疗中风后遗症36例临床观察[J].湖南中药杂志,2014,30(9):37-38.
- [48] 周山.小续命汤加减治疗中风患者神经功能缺损的临床研究[J].新中医,2011,43(5):17-18.
- [49] 常宗范.小续命汤联合双嘧达莫在缺血性脑卒中的临床研究[J].中国中医药现代远程教育,2015,13(2):12-13.
- [50] 雷明星,陈永华.加减小续命汤治疗类风湿性关节炎(RA)的临床疗效[J].大家健康:学术版,2013,7(5):75.
- [51] 邓伟,李新建.小续命汤加减治疗类风湿性关节炎39例疗效观察[J].长春中医药大学学报,2006,22(3):11-12.
- [52] 中华医学会糖尿病学分会.中国糖尿病防治指南[M].北京:北京大学医学出版社,2008:52.
- [53] 黄荣春,邓新但.小续命汤加减治疗糖尿病周围神经病变[J].吉林中医药,2010,30(1):38-39.
- [54] 刘臻华,刘光炜,杨维杰,等.《古今录验》续命汤联合硫酸治疗糖尿病周围神经病变的临床观察[J].时珍国医国药,2015,26(9):2189-2191.
- [55] 张金梅,马俊华,谯凤英.小续命汤治疗中重度持续性变应性鼻炎临床疗效观察[J].四川中医,2014,32(4):132-133.
- [56] 李波,陈晓莉.小续命汤为基本方加减治疗颈椎病68例[J].陕西中医,2011,32(1):54-55.
- [57] 严寒.小续命汤加减配合艾灸治疗面神经麻痹35例总结[J].湖南中医杂志,2014,30(8):70-71.
- [58] 卢顺清.小续命汤配合针刺治疗面神经炎30例[J].世界最新医学信息文摘,2015,15(98):91-92.
- [59] 沈仕伟.从风邪论治慢性腰痛刍议——附验案3则[J].江苏中医药,2013,45(6):54-55.
- [60] 张志银.小续命汤加味祛风通络治疗顽固性高血压验案举隅[J].辽宁中医药大学学报,2008,10(2):135-136.
- [61] 朱心红,陈素云,高天明.小续命汤与脑卒中——小续命汤之文献研究[J].南方医科大学学报,2002,22(6):564-565.
- [62] 陈党红,颜芳,徐国峰,等.重新解读小续命汤的地位[J].中华中医药杂志,2011,26(9):2154-2157.
- [63] 叶映月,尚锦秀,涂晋文.小续命汤对出血性中风脑水肿作用机理探讨[J].中国实验方剂学杂志,1999,5(3):48-49.

[责任编辑 刘德文]